

(11) N° de publication :

2.108.032

(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)

(21) N° d'enregistrement national :

71.34810

(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

(13) DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 28 septembre 1971, à 15 h.10 mn.  
(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. - «Listes» n. 19 du 12-5-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 c 169/00.

(71) Déposant : Société dite : CONTROLLED MEDICATIONS LIMITED. Constituée selon les lois de l'État d'Alberta, Canada, résidant au Canada.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.

(54) Médicament à libération réglée.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne le 28 septembre 1970, n. 46.086/1970 au nom de la demanderesse et aux États-Unis d'Amérique le 19 octobre 1970, n. 82.548 au nom de Frank M. Bardini.

La présente invention concerne des préparations médicamenteuses à libération prolongée, en particulier sous forme de comprimés, ainsi qu'un procédé de préparation de tels produits. Les préparations selon l'invention contiennent 5 le médicament désiré, un excipient tel qu'un sucre, un liant d'un type déterminé et un sel "formant barrière", tel que le stéarate de magnésium.

Il est fréquemment souhaitable et parfois nécessaire qu'un médicament particulier soit libéré dans l'appareil 10 gastro-intestinal au cours d'une période prolongée. Les comprimés et les capsules ordinaires libèrent le médicament qu'ils contiennent à peu près entièrement dès la désintégration et en une seule fois, de sorte que pour se rapprocher tant que soit peu du principe de libération prolongée du 15 médicament, on doit administrer au malade les comprimés ou capsules en plusieurs prises à des intervalles de 3 ou 4 heures par exemple.

Depuis peu de temps on a mis au point de nombreux types de capsules ou comprimés à libération prolongée ou 20 "à effet retard", mais la plupart des produits existants présentent divers inconvénients, parmi lesquels la complexité de la fabrication et/ou une action défectueuse. En particulier, une capsule d'un genre couramment utilisé contient un certain nombre de granules de types différents et chaque type 25 médicament mais se dissout après une durée de séjour différente dans l'appareil gastro-intestinal. Normalement les granules sont enrobés d'un revêtement entérique mais ils n'assurent pas alors une libération du médicament qui se rapproche aussi peu que ce soit d'une libération "linéaire" en fonction 30 du temps, des doses de médicament étant libérées à intervalles prévus. Outre la difficulté de la fabrication de telles capsules, il y a également une difficulté supplémentaire provenant du fait qu'on est obligé de s'assurer que chaque capsule contient le même nombre de granules qui libèrent le médicament après un 35 laps de temps donné. De plus, même une préparation de ce genre a parfois un comportement défectueux car il est impossible d'assurer une libération continue et, de préférence, linéaire du médicament, ce qui est souhaitable pour certains traitements.

En conséquence, l'invention a pour objets :

- des préparations médicamenteuses sous une forme particulière administrable par voie orale, principalement des comprimés, donnant lieu à une libération prolongée ;
- 5 - des comprimés qui, après avoir été administrés par la voie orale libèrent le médicament qu'ils contiennent au cours d'une période pouvant aller jusqu'à 12 heures après l'administration ;
- des comprimés qui libèrent le médicament continuellement
- 10 au cours de plusieurs heures ; et
- des comprimés qui libèrent le médicament suivant une fonction à peu près linéaire du temps au cours de leur passage par les voies gastro-intestinales.

La présente invention comprend une préparation

15 médicamenteuse administrable par la voie orale, dont la libération est prolongée dans l'appareil gastro-intestinal, préparation qui comprend un corps solidement aggloméré, pratiquement sans vides, formé de granules comprenant le médicament, un excipient solide et un liant, ce liant étant

20 un ester dicarboxylique d'un dérivé cellulosique acceptable pour les usages pharmaceutiques, le corps comprenant également un sel de calcium ou de magnésium d'un acide gras supérieur dans une proportion suffisante pour assurer une libération du médicament pendant une durée de 1 à 12 heures.

25 L'invention comprend aussi un procédé de fabrication de préparations médicamenteuses administrables par la voie orale, dont la libération est prolongée dans l'appareil gastro-intestinal, procédé caractérisé en ce qu'on prépare un mélange d'un médicament avec un excipient solide, la grosseur des

30 particules de ce mélange étant inférieure à 0,15 mm, on granule ce mélange avec un liant pour usages pharmaceutiques qui est un ester dicarboxylique d'un dérivé cellulosique, et on comprime les granules séchés sous une pression élevée de manière à obtenir un produit ne présentant pratiquement pas de vides, la

35 préparation contenant également un sel de calcium ou de magnésium d'un acide gras supérieur dans une proportion suffisante pour assurer une libération du médicament pendant une durée de 1 à 12 heures.

Le médicament qui peut être incorporé dans les

40 préparations selon l'invention peut être d'un type quelconque

qu'on peut administrer en comprimés, en capsules ou sous des formes analogues. Ainsi par exemple, le médicament peut être un tranquillisant, un diurétique, un sédatif, un antibiotique, une vitamine, un analgésique etc... Cependant l'invention est d'un intérêt particulier pour l'administration de divers médicaments à base de stéroïdes qui, quand on les administre sous la forme d'une capsule ou d'un comprimé ordinaire, provoquent ce qu'on appelle un "choc stéroïde". Cet effet préjudiciable, qui est propre à l'administration par la voie usuelle des stéroïdes, peut être évité dans une large mesure ou même entièrement si l'on administre le stéroïde au moyen d'un comprimé à libération prolongée, ce qui permet le dégagement progressif du stéroïde dans l'appareil gastro-intestinal en une période de plusieurs heures. Cette libération prolongée des médicaments, et surtout des stéroïdes, offre l'avantage supplémentaire de maintenir à une plus faible valeur le taux de pointe du médicament dans le sang et, en conséquence, la proportion du médicament qui est métabolisée en dérivés non efficaces est réduite, ce qui permet d'utiliser des doses globales beaucoup plus faibles du médicament.

L'excipient qu'on utilise dans les préparations médicamenteuses selon l'invention peut être tout excipient solide approprié qu'on utilise pour des comprimés, à la condition bien entendu qu'on puisse se procurer cet excipient sous la forme d'une poudre très fine ou le pulvériser en une telle poudre. Les excipients usuels sont le lactose, le saccharose, le dextrose, le dextrose monohydraté, l'amidon etc..., les sucres étant spécialement préférés en raison de leur solubilité dans l'eau. La grosseur des particules de l'excipient doit être inférieure à environ 0,15 et, de préférence, inférieure à 0,075 mm (les valeurs indiquées sont approximatives puisqu'elles correspondent aux normes du tamis américain ou britannique). Avantageusement, on mélange l'excipient avec le médicament actif et on broie le mélange à la grosseur de grains requise, par exemple à l'aide d'un broyeur à marteaux utilisé en pharmacie ou d'un autre appareil de pulvérisation muni d'un tamis dont l'ouverture de maille correspond à la grosseur de grain désirée.

Le liant qui est utilisé dans les préparations selon l'invention est un ester dicarboxylique d'un dérivé cellulosique

qui est pharmaceutiquement acceptable. Les esters de ce type contiennent des groupes d'acides carboxyliques libres et sont, par conséquent, sensibles au pH. Les esters celluloses à la fois d'un acide gras (en particulier un acide gras inférieur) et d'un acide dicarboxylique sont spécialement recommandés et, parmi les composés de ce genre, celui qui convient le mieux et qui est utilisé comme ingrédient pharmaceutique dans la plupart des pays, est l'acétate/phtalate de cellulose. Bien qu'un solvant ne soit pas indispensable, si les ingrédients sont dans un état suffisamment fin et si les pressions d'agglomération en comprimés sont suffisamment élevées, dans le mode de réalisation préféré du procédé selon l'invention, on utilise l'ester en dissolution dans un solvant organique volatil convenable, comme l'acétone, les alcools ou les hydrocarbures chlorés et on utilise une telle solution pour le procédé de granulation. Ce procédé de granulation est connu des spécialistes sous le nom d'un procédé de granulation à l'état humide ou "au mouillé". On humidifie le mélange finement pulvérisé du médicament et de l'excipient avec la solution du liant dans un mélangeur et on comprime la matière humide, qui est habituellement sous forme d'une pâte, en la faisant passer à travers un ou plusieurs tamis pour obtenir ainsi des granules dont les diamètres sont compris entre environ 0,5 et 3 mm. On sèche ensuite ces granules par évaporation du solvant. Quand la nature des matières le permet, on peut accélérer l'évaporation des solvants par un chauffage modéré dans un courant d'air chaud ou par une pression réduite. On peut ensuite soumettre les granules secs à un nouveau tamisage jusqu'à une granulométrie qui convient pour la dimension du comprimé ou autre préparation qu'on désire former ; (dans la suite du présent mémoire, on utilisera simplement le terme "comprimés" pour désigner les diverses préparations de ce type). On effectue la granulation suivant des procédés bien connus mais en prenant soin d'éviter l'introduction d'une proportion trop importante de liant dont la présence tend à la formation de granules enrobés. Normalement, on peut réaliser une granulation satisfaisante en utilisant une concentration de 5 à 30 % de liant dans le solvant organique et, si le liant est l'acétate/phtalate de cellulose, on préfère une concentration de 10 à 20 % et, mieux encore, de 15 % dans l'acétone. Cependant, au

début de la granulation, l'opération de mélange peut s'accompagner d'une certaine évaporation du solvant et on dispose donc d'une certaine latitude aussi bien en ce qui concerne la quantité de la solution utilisée pour la granulation que

5 la concentration du liant dans cette solution. Si l'on utilise une technique de mélange à sec, c'est-à-dire sans solvant, il peut être recommandé pour certaines préparations médicamenteuses d'exécuter ce procédé en plusieurs stades qui comprennent une agglomération sous une pression élevée d'une partie du

10 mélange en blocs, après quoi on brise ces blocs et on les tamise dans un broyeur de pulvérisation convenable avant de les remettre dans le mélangeur en même temps que le reste du mélange. Habituellement, la proportion nécessaire de liant est de 5 à 15 % environ par rapport au poids combiné de l'ingré-

15 dient actif et de l'excipient. La quantité de liant se répercute dans une certaine mesure sur les propriétés de la préparation finale et une proportion plus élevée de liant donne en général une préparation dont la période de libération est plus prolongée.

Dans une variante de réalisation de l'invention,

20 on remplace une partie du liant du type indiqué (par exemple un maximum de 10 % de ce liant en poids) par un liant pharmaceutiquement acceptable mais insensible au pH, tel que l'éthylcellulose. Les préparations ainsi obtenues donnent une libération plus lente et, en outre, elles ont tendance à donner

25 une libération initiale plus lente du médicament dans les liquides intestinaux.

Le dernier ingrédient essentiel des préparations selon l'invention est un sel de calcium ou de magnésium d'un acide gras supérieur, comme par exemple le palmitate, le

30 stéarate ou l'oléate de calcium ou de magnésium. A l'heure actuelle, on préfère le stéarate de magnésium. Les matières de ce genre ont été utilisées comme lubrifiants de moules dans les opérations de fabrication de comprimés mais elles remplissent principalement une autre fonction dans les préparations

35 selon l'invention. Ces matières sont des savons de métaux essentiellement insolubles dans l'eau et, conformément à l'invention, elles jouent le rôle d'une "barrière" pour retarder la pénétration des fluides dans le coeur du comprimé. La proportion de savon de calcium ou de magnésium qu'on utilise selon l'inven-

40 tion peut être plus importante que celle normalement utilisée

pour le démoulage ; par exemple, elle peut représenter jusqu'à 10 % environ du poids combiné du médicament et de l'excipient, bien que, le plus souvent, une proportion inférieure à 5 % et normalement de 0,5 à 2 % soit suffisante.

- 5 L'utilisation d'un savon de calcium ou de magnésium comme barrière contre la pénétration des fluides dans le coeur du comprimé retarde la désagrégation du comprimé et assure une libération du médicament essentiellement depuis la seule surface exposée du comprimé.
- 10 On peut ajouter les savons de calcium ou de magnésium aux autres ingrédients avant ou après la granulation et, dans le cas de certains savons métalliques, on peut ajouter une partie avant la granulation et mélanger le restant avec les granules secs avant la compression.
- 15 On prépare ensuite des comprimés pratiquement sans vides en comprimant sous une pression élevée les granules séchés du médicament, de l'excipient et du liant, contenant également un savon de calcium ou de magnésium ou mélangés avec un tel savon. Dans un procédé normal de fabrication de
- 20 comprimés, on opère à des pressions beaucoup plus faibles que celles qui sont prévues dans le procédé selon l'invention (les pressions normales sont d'environ la moitié des pressions appliquées par l'invention) afin d'obtenir un comprimé sans vides. La pression utilisée dépend principalement de l'épais-
- 25 seur du comprimé ; par exemple, pour préparer un comprimé ayant 5 mm d'épaisseur, la pression doit donner une dureté d'au moins 5 à 6 kg sur l'appareil d'essai de dureté prévue par le Codex américain (U.S.P.) afin d'assurer la consolidation nécessaire des ingrédients et obtenir un comprimé essen-
- 30 tiellement sans vides. Si la pression appliquée n'est pas suffisamment élevée, le comprimé sera désagréé prématurément ou bien permettra la pénétration des fluides par ses interstices, chacun de ces deux phénomènes ayant un effet contraire sur le programme prévu de libération du médicament. Pour des comprimés
- 35 ayant la dimension indiquée, la charge est en général de 15 à 20 tonnes.

C'est l'un des avantages de l'invention que les comprimés puissent être préparés par une technique simple tout en assurant la libération du médicament au cours

d'une période prédéterminée. Dans les modes de réalisation préférés de l'invention, le programme de libération se rapproche d'une libération linéaire en fonction du temps, c'est-à-dire que le médicament commence à être libéré dans les liquides gastriques au moment où l'ingrédient actif est devenu suffisamment hydrosoluble et cette libération se poursuit à mesure que le comprimé est absorbé par les liquides intestinaux. La confection des comprimés fournit une surface relativement plus étendue pour la libération du médicament dans le suc gastrique acide car, dans ces conditions, le liant sensible au pH est un peu moins soluble, mais à mesure que le comprimé poursuit son trajet dans l'appareil gastro-intestinal, il arrive dans un environnement plus alcalin, de sorte que la solubilité du liant augmente, la désagrégation se produit à la surface du comprimé et on peut ainsi réduire la surface totale du comprimé exposée aux liquides.

Si l'ingrédient actif est pratiquement insoluble dans l'eau, la quantité libérée dans le liquide de l'estomac est très faible et la majeure partie du médicament est libérée dans le liquide intestinal. Par ailleurs, le mécanisme de la dissolution est le même.



Les exemples suivants, dans lesquels l'abréviation CAP représente l'acétate/phtalate de cellulose, servent à illustrer l'invention, sans aucunement en limiter la portée.

EXEMPLE 1 :

5 Pour préparer 1000 comprimés à libération prolongée et contenant chacun 15 mg d'éthistérone (17bêta-hydroxyprégnène-4-yne-20-one-3), on mélange 100 g de lactose (du codex) avec 15 g d'éthistérone et on pulvérise le mélange à l'aide d'un broyeur pharmaceutique à marteaux muni d'un tamis à mailles  
10 de 0,15 mm d'ouverture. On place ce mélange finement divisé du médicament et de l'excipient dans un mélangeur et on le granule en ajoutant une solution de 15 g de CAP dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétone (du codex). On sèche les granules à 38°C pendant environ 8 heures et on les tamise finalement sur un tamis de 1,2 mm d'ouverture  
15 de maille. On mélange intimement ces granules avec 1 g de stéarate de magnésium et on forme des comprimés qui pèsent 131 mg, avec une matrice de 7 mm et une charge de 20 tonnes, ce qui donne des comprimés de 5 mm d'épaisseur.

Quand on agite doucement ces comprimés, d'abord  
20 pendant 1 heure dans un fluide qui simule le fluide gastrique et ensuite pendant encore 1 heure dans un fluide intestinal simulé, les comprimés libèrent 45 % du médicament au bout de la première heure et la quantité restante au bout de la seconde heure.

25 EXEMPLE 2 :

Pour préparer 1000 comprimés à libération prolongée, contenant chacun 98,9 mg d'amobarbital sodique [sel sodique de l'acide 5-éthyl-5-(3-méthylbutyl)barbiturique], on mélange 300 g de saccharose avec 98,9 g d'amobarbital so-  
30 dique et on pulvérise le mélange de manière que la totalité passe à travers un tamis de 0,15 mm, comme dans l'exemple 1. On granule ce mélange finement divisé avec une solution de 50 g de CAP dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétone et on sèche les granules de la façon précédemment décrite. On fait passer les granules secs  
35 à travers un tamis de 1,3 mm d'ouverture de maille et on les mélange intimement avec 2 g de stéarate de magnésium et 2 g de talc. On forme avec ce mélange des comprimés pesant 453 mg, avec une matrice de 10 mm et une charge de 20 tonnes, ce qui permet d'obtenir des comprimés de 5,5 mm d'épaisseur.

40 Quand on agite ces comprimés doucement pendant

1 heure et demie dans un fluide gastrique simulé et ensuite pendant 6 heures et demie dans un fluide intestinal simulé, le programme de libération du médicament est le suivant :

5	25 % après 0,5 heure
	42 % après 2 heures
	55 % après 4,5 heures
	87 % après 6 heures
	98 % après 7 heures
	100 % après 8 heures

10 EXEMPLE 3 :

- Pour préparer 1000 comprimés à libération prolongée contenant chacun 15 mg de sulfate de dextro-amphétamine, on procède comme dans l'exemple 1 ; on pulvérise 15 g de sulfate de dextro-amphétamine avec 400 g de saccharose de manière
- 15 que le mélange passe à travers un tamis de 0,15 mm puis on granule avec une solution de 40 g de CAP et 5 g d'éthyl-cellulose dans 150 cm<sup>3</sup> d'acétone. On sèche les granules à 38°C de manière qu'ils passent à travers un tamis de 1,2 mm et ensuite on mélange intimement avec 1 à 2 % de stéarate de magnésium.
- 20 On prépare des comprimés pesant 460 mg avec une matrice de 8,7 mm sous une charge de 20 tonnes, ce qui donne des comprimés de 5 mm d'épaisseur.

On soumet les comprimés à un essai analogue à celui de l'exemple 2 et le schéma de libération du médicament est

25 le suivant :

29 % après 0,5 heure
55 % après 2 heures
73 % après 4,5 heures
100 % après 7 heures

## R E V E N D I C A T I O N S

1.- Procédé de fabrication de préparations  
médicamenteuses administrables par la voie orale, dont la  
libération est prolongée dans l'appareil gastro-intestinal,  
5 procédé caractérisé en ce qu'on prépare un mélange d'un médi-  
cament avec un excipient solide, la grosseur des particules de  
ce mélange étant inférieure à 0,15 mm, on granule ce mélange  
avec un liant pour usages pharmaceutiques qui est un ester dicar-  
boxylique d'un dérivé cellulosique, et on comprime les granu-  
10 les séchés sous une pression élevée de manière à obtenir un  
produit ne présentant pratiquement pas de vides, la préparation  
contenant également un sel de calcium ou de magnésium d'un  
acide gras supérieur dans une proportion suffisante pour assu-  
rer une libération du médicament pendant une durée de 1 à  
15 12 heures.

2.-Procédé selon la revendication 1, caractérisé  
en ce que l'excipient est un sucre.

3.-Procédé selon la revendication 1 ou 2, carac-  
térisé en ce que le liant est une solution d'acétate/phtalate  
20 de cellulose dans un solvant organique volatil.

4.-Procédé selon la revendication 1, 2 ou 3 carac-  
térisé en ce que le sel de calcium ou de magnésium est un sté-  
arate.

5.- Procédé selon la revendication 3, caractérisé  
25 en ce que l'excipient est du lactose et le sel est du stéarate  
de magnésium.

6.- Procédé selon la revendication 3, caracté-  
risé en ce que l'excipient est du saccharose et le sel est du  
stéarate de magnésium.

30 7.- Procédé selon la revendication 3, caracté-  
risé en ce qu'on granule le mélange du médicament et du sucre  
avec une solution acétonique à 10 - 20 % en poids d'acétate/phta-  
late de cellulose, on dimentionne les granules et on les mé-  
lange avec environ 0,5 à 5 % en poids de stéarate de magnésium  
35 et on prépare avec ce mélange des comprimés ne comportant  
pratiquement pas de vides.

8.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé  
en ce que la quantité utilisée d'acétate/phtalate de cellulose est  
d'environ 5 à 15 % par rapport au poids du mélange du sucre  
40 et du médicament.

9.- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le sucre est du lactose ou du saccharose.

10.- Préparation médicamenteuse administrable par la voie orale, dont la libération est prolongée dans l'appareil gastro-intestinal, caractérisée en ce qu'elle comprend un corps solidement aggloméré pratiquement sans vides, formé de granules comprenant le médicament, un excipient solide et un liant, ce liant étant un ester dicarboxylique d'un dérivé cellulosique acceptable pour les usages pharmaceutiques, le corps comprenant également un sel de calcium ou de magnésium d'un acide gras supérieur dans une proportion suffisante pour assurer une libération du médicament pendant une durée de 1 à 12 heures.

11.- Préparation selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'un comprimé.

12.- Préparation selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'excipient est un sucre, le liant est de l'acétate/phtalate de cellulose et le sel de calcium ou de magnésium est un stéarate.

13.- Préparation selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'excipient est un sucre, le liant est un mélange d'environ 90 % en poids d'acétate/phtalate de cellulose et environ 10 % d'éthyl-cellulose, et le sel de calcium ou de magnésium est un stéarate.

14.- Préparation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le médicament est un stéroïde, en particulier de l'éthistérone.